

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3/3,AB/2

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010754935

WPI Acc No: 1996-251890/199625

XRPX Acc No: N96-211620

Test appts. for automatic immunological assay - includes dosing and testing stations, with conveyor carrying samples through in modular batches for rapid analysis

Patent Assignee: LAB MERCK-CLEVENOT (MERE); MERCK CLEVENOT LAB SA (MERE); MERCK SA (MERE-)

Inventor: GIQUEL T; UZAN M; GICQUEL T

Number of Countries: 020 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No.	Kind	Date	Applicat No.	Kind	Date	Week
WO 9614582	A1	19960517	WO 95FR1414	A	19951025	199625 B
FR 2726652	A1	19960510	FR 9413297	A	19941107	199626
EP 738395	A1	19961023	EP 95936608	A	19951025	199647
			WO 95FR1414	A	19951025	
FR 2735867	A1	19961227	FR 957564	A	19950623	199710
JP 9507917	W	19970812	WO 95FR1414	A	19951025	199742
			JP 96515084	A	19951025	
KR 97700318	A	19970108	WO 95FR1414	A	19951025	199801
			KR 96703591	A	19960703	
US 5849247	A	19981215	WO 95FR1414	A	19951025	199906
			US 96666522	A	19960729	

Priority Applications (No Type Date): FR 957564 A 19950623; FR 9413297 A 19941107

Patent Details:

Patent No. Kind Lan Pg. Main IPC Filing Notes

WO 9614582 A1 E 36 G01N-035/02

Designated States (National): CA JP KR US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

EP 738395 A1 F 36 G01N-035/02 Based on patent WO 9614582

Designated States (Regional): DE ES FR GB IT

JP 9507917 W 30 G01N-035/04 Based on patent WO 9614582

KR 97700318 A G01N-035/02 Based on patent WO 9614582

US 5849247 A G01N-035/02 Based on patent WO 9614582

FR 2726652 A1 G01N-035/02

FR 2735867 A1 G01N-035/02

Abstract (Basic): WO 9614582 A

The automatic appts. includes reaction vessels (42) and a system for supporting the samples for analysis. Supports (12,14) are provided for the reactants, and a device (16,18,20) is provided to take given quantities of the samples and the reactants and deposit them in the reaction vessels.

Sensors (30) are provided to read the results of the tests, and a conveyor system displaces the vessels (42) step by step through the dosing and result recording stations. The reaction vessels are grouped in modules each containing a number of vessels arranged longitudinally. The modules are moved along the pathway through the appts. by a chain or belt.

ADVANTAGE - Test appts. is able to handle increased number of samples per hour.

Dwg.1/11

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

RECEIVED
JAN 10 1968

[illegible]

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED DATE 01-21-01 BY 60322 UCBAW

[illegible][illegible]

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 726 652

②1 N° d'enregistrement national :

94 13297

⑤1 Int Cl⁸ : G 01 N 35/02

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 07.11.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 10.05.96 Bulletin 96/19.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : MERCK CLEVENOT
LABORATOIRES SOCIÉTÉ ANONYME — FR.

⑦2 Inventeur(s) : UZAN MICHEL et GICQUEL THIERRY.

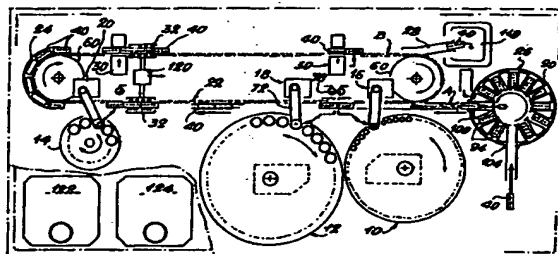
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : CABINET ORES.

⑤4 APPAREIL AUTOMATIQUE DE DOSAGE IMMUNOLOGIQUE.

⑤7 Appareil automatique de dosage immunologique, comprenant des cuvettes de réaction dans lesquelles sont déposés des quantités prélevées d'échantillons à analyser et de réactifs, et des moyens de déplacement des cuvettes de réaction jusqu'à des moyens (30) de lecture des résultats de dosage, l'appareil étant caractérisé en ce que les cuvettes de réaction sont regroupées en modules (40) déplacés par translation et par glissement entre des rails définissant une voie (24) en U entre des moyens (26) d'alimentation automatique en cuvettes de réaction et des moyens (28) d'éjection des cuvettes après usage.

L'invention permet d'augmenter très fortement la cadence de fonctionnement d'un appareil automatique de dosage immunologique.



FR 2 726 652 - A1



APPAREIL AUTOMATIQUE DE DOSAGE IMMUNOLOGIQUE

L'invention concerne un appareil de dosage immunologique de différentes substances dans des échantillons biologiques, permettant une automatisation intégrale des méthodes de dosage utilisées qui sont du type ELISA, RIA, FIA, LIA, FPIA, CLIA, etc.

Un appareil de ce type est déjà décrit dans la Demande Internationale WO91/07662 à laquelle on peut se reporter pour une description détaillée des dosages réalisés, cet appareil connu comprenant pour l'essentiel trois plateaux tournants portant respectivement une centaine de cuvettes de réaction, des réactifs et des échantillons à analyser, des moyens permettant de prélever des échantillons et des réactifs et de les déposer dans les cuvettes de réaction, des moyens de lecture optique des résultats de dosage, et un système informatique de commande permettant l'exécution de cycles d'analyse préalablement programmés, qui sont réalisés sur deux tours complets du plateau portant les cuvettes de réaction dans le cas des dosages du type monoréactif, et sur trois tours complets dudit plateau dans le cas des dosages du type biréactif, ce qui permet une cadence de fonctionnement d'une centaine de dosages par heure, résultat déjà très performant par rapport à la concurrence.

La présente invention a notamment pour but d'augmenter très largement les performances de cet appareil connu.

Elle propose à cet effet un appareil automatique de dosage immunologique, comprenant des cuvettes de réaction, des moyens de support d'échantillons à analyser, des moyens de support de réactifs, des moyens pour prélever des quantités déterminées d'échantillons et de réactifs et les déposer dans des cuvettes de réaction, des moyens de lecture des résultats de dosage, et des moyens pour déplacer les cuvettes pas à pas devant les moyens de prélèvement et les moyens de lecture de résultats.

tats, cet appareil étant caractérisé en ce que les cuvettes de réaction sont supportées et guidées par des éléments fixes définissant une voie de déplacement des cuvettes en boucle ouverte, des moyens automatiques d'alimentation en cuvettes et d'éjection des cuvettes étant prévus respectivement à l'extrémité amont et à l'extrémité aval de ladite voie.

Ainsi, les cuvettes de réaction sont entraînées, dans l'appareil selon l'invention, d'un bout à l'autre d'une voie de déplacement dont la longueur a été déterminée en fonction de la durée maximale des dosages à effectuer, ce qui évite de faire passer les cuvettes deux ou trois fois de suite aux mêmes endroits.

Lorsque les cuvettes de réaction sont avancées d'un pas toutes les dix secondes, l'appareil connu décrit dans la Demande Internationale PCT précitée a une cadence de fonctionnement de l'ordre de 120 dosages par heure, alors que celle de l'appareil selon l'invention est de 360 dosages par heure et est donc trois fois supérieure à celle de l'appareil connu.

Avantageusement, la voie de déplacement des cuvettes dans l'appareil selon l'invention est en forme de U.

Les cuvettes sont ainsi déplacées dans un sens le long d'une branche du U, puis dans l'autre sens le long de l'autre branche du U, ce qui permet de diviser par deux la longueur totale de l'appareil et donc de réduire son encombrement.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, les éléments fixes de support et de guidage des cuvettes sont des rails entre lesquels les cuvettes s'étendent verticalement, et les moyens de déplacement des cuvettes comprennent une chaîne ou courroie crantée en prise avec les faces latérales des cuvettes, celles-ci étant entraînées en translation et déplacées par glissement sur les rails ou éléments fixes précités.

Selon une autre caractéristique de l'invention, l'appareil fonctionne avec des modules de réaction qui sont des pièces moulées en matière plastique dans lesquelles plusieurs cuvettes de réaction sont juxtaposées et solidaires les unes des autres.

Ces modules de réaction sont facilement fabriquables en grande série à un prix de revient très faible, ce qui permet de les jeter après un usage unique.

Par ailleurs, ces modules qui sont plus faciles à stocker, à manipuler, à déplacer et à guider que des cuvettes individuelles de réaction, sont de plus gérables, ce qui facilite leur conditionnement et leur empilement dans les moyens d'alimentation de l'appareil.

L'invention sera mieux comprise et d'autres caractéristiques, détails et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description qui suit, faite à titre d'exemple, en référence aux dessins annexés dans lesquels :

la figure 1 est une vue schématique de dessus de l'appareil selon l'invention;

les figures 2 et 3 sont des vues en élévation de la face avant et de la face arrière respectivement de l'appareil selon l'invention;

la figure 4 est une vue schématique en perspective d'un module de réaction;

la figure 5 est une vue schématique partielle, de dessus, des moyens de guidage et d'entraînement de ce module de réaction dans l'appareil selon l'invention;

les figures 6 et 7 sont des vues en élévation et en coupe transversale respectivement des moyens de positionnement des modules de réaction au niveau des postes

de lavage ou de rinçage;

les figures 8 et 9 sont des vues schématiques en élévation et de dessus respectivement des moyens utilisés pour prélever une quantité d'échantillon ou de réactif et la déposer dans une cuvette de réaction;

la figure 10 est une vue schématique partielle, en élévation, des moyens d'alimentation de l'appareil en modules de réaction,

la figure 11 est une vue schématique partielle des moyens de récupération des liquides usés dans l'appareil selon l'invention.

L'appareil selon l'invention, dont la structure générale a été représentée de façon très schématique aux figures 1 à 3, comprend essentiellement un plateau tournant 10 de support d'échantillons à analyser, deux plateaux tournants 12 et 14 de support de réactifs de dosage, des moyens 16 et 18 et 20 respectivement de prélèvement d'une quantité déterminée d'échantillon ou de réactif et de dépôt de la quantité prélevée dans une cuvette 15 de réaction, des moyens 22 d'entraînement des cuvettes de réaction le long d'une voie en U 24, des moyens 26 d'alimentation en cuvettes de réaction à l'extrémité amont A de la voie 24, et des moyens 28 d'éjection des cuvettes de réaction à l'extrémité aval B de la voie 24.

Pour l'essentiel, les plateaux tournants 10, 12 et 14 de support d'échantillons et de support de réactifs et les moyens 16, 18 et 20 de prélèvement et de dépôt d'une quantité déterminée d'échantillon ou de réactif sont du même type que ceux décrits dans la Demande Internationale W091/07662 précitée dont le contenu est incorporé ici par référence.

L'appareil selon l'invention comprend encore deux systèmes 30 de lecture optique des résultats de dosage, qui sont du type décrit dans la Demande Internationale précitée et qui sont alimentés par une même source lumineuse.

Les réactifs utilisés sont du type à billes magnétiques et l'appareil selon l'invention comprend des moyens 32 de lavage ou rinçage de ces billes magnétiques, qui sont du même type que ceux décrits dans la Demande Internationale précitée et qui comprennent des

groupes d'aiguilles d'aspiration et d'injection de liquide, à déplacement vertical, et des aimants permanents disposés de chaque côté du trajet des cuvettes de réaction pour attirer, par attraction magnétique, les billes magnétiques des réactifs et les fixer temporairement sur les parois des cuvettes de réaction.

Comme décrit dans la Demande Internationale précitée, une aiguille de dépôt d'un substrat dans les cuvettes de réaction est montée sur les têtes de lavage 32 immédiatement en aval des aiguilles d'injection et d'aspiration de liquide de lavage.

Les dosages réalisés par l'appareil selon l'invention sont sensiblement les mêmes que ceux réalisés par l'appareil décrit dans la Demande Internationale précitée, ce qui explique que beaucoup des moyens de cet appareil connu se retrouvent dans l'appareil selon l'invention. On s'attachera donc maintenant aux différences entre l'appareil selon l'invention et celui de la Demande Internationale précitée, qui concernent essentiellement les cuvettes de réaction, les moyens de support, de guidage et d'entraînement de ces cuvettes, les moyens de positionnement précis des cuvettes au niveau de certains postes de l'appareil, et les moyens d'alimentation de l'appareil en cuvettes de réaction.

L'appareil selon l'invention fonctionne, non avec des cuvettes individuelles de réaction, mais avec des pièces modulaires comportant chacune un certain nombre de cuvettes de réaction, par exemple entre cinq et dix, ce nombre étant égal à huit dans l'exemple de la figure 4.

Les pièces 40 sont réalisés d'une pièce par moulage de matière plastique transparente et comprennent chacun huit cuvettes de réaction 42 sont alignées en une file unique dans la direction longitudinale du module 40, et deux rebords longitudinaux 44 en forme de L

qui s'étendent le long des extrémités ouvertes des cuvettes 42 et relient fixement ces cuvettes entre elles.

Les faces supérieures des rebords 44 comportent des orifices tronconiques 46, deux au niveau de chaque cuvette 42, servant au positionnement précis des modules 40 dans certains postes de l'appareil selon l'invention. Les faces latérales extérieures des rebords 44 sont formées chacune avec deux nervures verticales 48 destinées à coopérer avec des moyens d'entraînement.

Les cuvettes de réaction 42 sont des tronçons de tubes à section rectangulaire, fermés à leur extrémité inférieure et élargis à leur extrémité supérieure. Cela permet de gerber ou d'empiler verticalement les modules de réaction 40 en les emboîtant partiellement les uns dans les autres, les parties inférieures des cuvettes 42 d'un module supérieur 40 pénétrant dans les extrémités supérieures élargies des cuvettes 42 du module inférieur 40. Cet emboîtement est facilité par le fait que les faces intérieures 50 des rebords longitudinaux 44 divergent légèrement l'une de l'autre vers le haut à partir des extrémités supérieures ouvertes des cuvettes 42. Par ailleurs, des nervures verticales 52 sont formées sur les flancs des extrémités supérieures élargies des cuvettes 42 et s'étendent vers le bas sur une faible distance, les extrémités inférieures droites des nervures 52 étant destinées à venir buter sur les faces supérieures des rebords 44 d'un module inférieur 40 lorsque ces modules sont empilés verticalement, pour limiter la pénétration du module supérieur dans le module inférieur.

Ces nervures 52 ont également pour fonction de limiter les surfaces de contact entre les flancs des modules 40 et leurs moyens de guidage dans l'appareil selon l'invention, comme cela va maintenant être décrit en référence aux figures 5 à 7.

Les moyens de support, de guidage et d'entraînement des modules de réaction 40 dans l'appareil

selon l'invention sont constitués essentiellement par deux rails parallèles 54 qui définissent la voie en U 24 de déplacement des modules de réaction 40 et par une courroie crantée 56 qui est guidée sur la face supérieure 5 du rail intérieur 54 et contre un rebord vertical 58 de ce dernier.

Les modules de réaction 40 reposent sur les rails 54 par leurs rebords longitudinaux 44, de telle sorte que les cuvettes de réaction 42 s'étendent verticalement entre les rails, dont l'espacement est légèrement supérieur à la distance entre les arêtes des nervures 52 et légèrement inférieur à la largeur de la partie supérieure du module de réaction 40.

Les crans de la courroie 56 viennent en prise avec les nervures 48 du rebord longitudinal 44 correspondant du module de réaction 40, ces nervures 48 étant formées vers l'arrière et au milieu du rebord 44 du module de réaction 40, dont l'autre rebord 44 comprend des nervures correspondantes formées à l'avant et au milieu du module 40, ce qui permet d'engager celui-ci indifféremment dans un sens ou dans l'autre sur la voie de déplacement 24 en facilitant l'engrènement avec la courroie 56.

La courroie 56 est crantée sur ses deux faces, ce qui permet son engrènement avec deux roues dentées 60 agencées aux extrémités avant et arrière de l'appareil (figure 1), l'une de ces roues dentées 60 étant motrice pour assurer le déplacement de la courroie 56 et des modules de réaction 40 d'un côté, l'autre indiquée par les flèches sur les figures 1, 2, 3 et 4.

Les modules de réaction 40 sont ainsi supportés par les rails 54 et glissent par glissement sur ces derniers sans effort ni frottement en raison du faible poids des modules 40, de leur faible surface de contact avec les rails 54 et du frottement doux entre les matières des modules 40 et des rails 54. L'écartement entre les rails 54 est constant sur toute la longueur des deux branches

rectilignes de la voie en U 24, et est légèrement augmenté au niveau de la partie médiane semi-circulaire de cette voie de déplacement, pour permettre aux modules de réaction 40 de tourner autour de l'axe de la roue dentée 5 60 correspondante tout en restant supportés et guidés par les rails 54.

Les modules de réaction 40 sont amenés et introduits les uns après les autres dans la voie de déplacement 24, et ils se suivent dans cette voie en formant 10 une file continue ou discontinue qui est déplacée pas à pas par la courroie crantée 56 sur des distances égales à l'entraxe entre deux cuvettes de réaction successives d'un module 40 avec un intervalle de temps typiquement égal à dix secondes entre deux pas d'avance.

15 Comme il existe nécessairement un certain jeu longitudinal et transversal des modules de réaction 40 dans la voie de déplacement définie par les rails 54, des moyens de positionnement précis des modules de réaction 40 sont prévus aux postes de l'appareil selon l'invention 20 où des produits doivent être déposés dans les cuvettes de réaction 40 ou évacués de celles-ci.

Au niveau des têtes 32 de lavage ou de rinçage des billes magnétiques, qui comprennent un certain nombre d'aiguilles verticales 62 (figures 6 et 7) reliées à des 25 moyens d'aspiration ou d'injection, ces moyens de positionnement précis sont constitués par des plaques horizontales 64 portées par les supports des aiguilles 62 et déplaçables verticalement, avec celles-ci, comme indiqué par les flèches doubles 30, ces plaques 64 étant traversées avec jeu par les aiguilles 62, et comprenant sur leur face inférieure deux rangées de doigts verticaux 68 à extrémité inférieure tronconique, destinés à être engagés dans les orifices 46 des regards longitudinaux 44 des modules de réaction, ces doigts 68 assurant un positionnement longitudinal et transversal très précis des modules 35 de réaction par rapport aux aiguilles 62 et permettant à

celles-ci d'être descendues dans les cuvettes de réaction 42 jusqu'au voisinage du fond des cuvettes sans risque de butée sur une paroi solide.

Des moyens de positionnement précis des modules de réaction 40 sont également prévus au niveau des moyens 16, 18 et 20 de prélèvement d'échantillons et de réactifs. Comme on le voit mieux sur les figures 8 et 9, qui représentent schématiquement les moyens 18 de prélèvement de réactifs sur le plateau tournant 12 et de dépôt des réactifs prélevés dans les cuvettes de réaction 42, une aiguille 70 de prélèvement et de dépôt est portée par un bras horizontal 72 monté à rotation autour d'un axe vertical 74 et déplaçable verticalement en translation le long de cet axe, de façon que l'aiguille 70 puisse successivement être amenée à la verticale de l'un des flacons 76 de réactif portés par le plateau tournant 12, descendue à l'intérieur de ce flacon pour le prélèvement d'une quantité prédéterminée de réactif, sortie de ce flacon, amenée par rotation à la verticale de l'extrémité supérieure ouverte d'une cuvette de réaction 42, descendue à l'intérieur de cette cuvette de réaction pour le dépôt de la quantité prélevée de réactif, sortie de la cuvette 42, amenée par rotation à la verticale d'un pot de décontamination 78, descendue à l'intérieur de ce pot pour être nettoyée par circulation d'un liquide décontaminant, sortie du pot 78 et ramenée par rotation au-dessus d'un flacon 76 de réactif.

Au niveau des moyens 18 de prélèvement et de dépôt de réactif, les modules de réaction 40 sont positionnés de façon précise par un bras mobile 80 monté pivotant autour d'un axe horizontal transversal 81 sur le support fixe du bras 72 et comprenant une extrémité en fourche 82 s'étendant au-dessus du trajet des modules de réaction 40, la face inférieure de cette extrémité 82 portant des doigts verticaux 84 à extrémité tronconique destinés à être engagés dans les orifices tronconiques 46

des rebords supérieurs 44 du module 40, de part et d'autre de la cuvette de réaction 42 dans laquelle doit être engagée l'aiguille 70.

Le rappel du bras pivotant 80 en position inactive, au-dessus des modules de réaction 40, est assuré par un ressort ou par gravité, et son pivotement vers sa position active est commandé par la descente du bras 72, par l'intermédiaire d'un galet 86 porté par ce bras et qui vient s'appliquer sur une rampe inclinée 88 montée pivotante sur le bras 80 et reliée à celui-ci par un ressort. En variante, le galet 86 et la rampe 88 peuvent être remplacés par un électro-aimant qui, par exemple, fait pivoter le bras 80 vers sa position active quand il est excité et le ramène ou le laisse revenir en position inactive quand il est déexcité.

Bien entendu, les moyens 16 de prélèvement d'une quantité déterminée d'échantillon dans les tubes portés par le plateau 10 et les moyens 20 de prélèvement d'une quantité prédéterminée de réactif dans les flacons portés par le plateau 14 sont équipés des mêmes moyens de positionnement précis des cuvettes de réaction 42 que les moyens 18 de prélèvement de réactif représentés schématiquement aux figures 8 et 9.

Les moyens 26 d'alimentation de l'appareil en modules de réaction sont représentés schématiquement aux figures 1 et 2 et de façon plus détaillée en figure 10, et comprennent essentiellement un magasin 90 monté à rotation autour d'un axe vertical 92 et déplaçable en rotation pas à pas autour de cet axe par des moyens moteurs non représentés.

Le magasin 90 comprend des compartiments verticaux 94, par exemple au nombre de douze et qui peuvent contenir chacun un certain nombre de modules de réaction 40 empilés verticalement les uns sur les autres, le nombre de modules par compartiment étant, par exemple, de six et pouvant être compris entre cinq et dix, en

fonction de la hauteur du magasin d'alimentation 90. Le magasin 90 est essentiellement constitué d'un plateau inférieur circulaire 96, monté à rotation autour de l'axe 92 et portant des cloisons verticales radiales 98 définissant entre elles les compartiments 94 recevant les piles de modules de réaction 40, l'ensemble du plateau 96 et des cloisons radiales 98 étant disposé à l'intérieur d'une enveloppe cylindrique 100 fixe qui comprend deux ouvertures verticales de passage des modules de réaction 40, l'une 102 de ces ouvertures étant alignée avec l'extrémité amont A de la voie de déplacement des modules de réaction dans l'appareil, l'autre 104 étant par exemple à 90° de la première et orientée vers la face avant de l'appareil pour permettre à un opérateur de charger des piles de modules de réaction 40 dans le magasin.

Le plateau 96 formant le fond du magasin comprend, au niveau de chaque compartiment 94, une fente radiale 106 relativement étroite permettant le passage d'un doigt 108 porté par une chaîne 110 passant sur des roues dentées 112 agencées sous le magasin 90, cette chaîne 110 étant alignée avec l'extrémité amont A de la voie de déplacement des modules de réaction dans l'appareil et permettant, par entraînement en rotation d'une roue dentée 112, de pousser radialement vers l'extérieur le module de réaction 40 situé en bas d'une pile contenue dans le compartiment 94 aligné radialement avec l'extrémité amont A de la voie de déplacement pour amener ce module de réaction inférieur à l'entrée amont A de la voie 24, l'engager entre les rails 54 et l'amener en prise avec la courroie crantée 56.

Quand le module de réaction inférieur d'une pile est ainsi éjecté de la pile, le restant de la pile descend par gravité à l'intérieur du compartiment 94 jusqu'à ce que le module de réaction qui se trouvait au-

dessus de celui qui vient d'être éjecté repose sur le plateau 96.

Un élément basculant 114 est monté au niveau de l'extrémité supérieure de la fente 102 de l'enveloppe cylindrique 100 du magasin, et permet notamment de maintenir en place le module de réaction situé juste au-dessus de celui qui est destiné à être introduit dans l'appareil, et de détecter la descente du dernier module de réaction d'une pile sur le plateau inférieur 106, pour commander ensuite la rotation de ce plateau sur un pas angulaire et amener le compartiment suivant 94 contenant une pile de modules de réaction en alignement avec l'extrémité A de la voie de déplacement des modules dans l'appareil.

Ces rotations successives du plateau inférieur 106 autour de l'axe 92 amènent les compartiments vides 94 successivement en regard de l'ouverture 104 de l'enveloppe 100, ce qui permet à un opérateur de les recharger en modules de réaction.

De façon générale, le fonctionnement de cet appareil est le suivant :

On suppose que des tubes contenant des échantillons à analyser ont été disposés sur le plateau 10, que des flacons de réactifs appropriés ont été posés sur les plateaux 12 et 14, que des piles de modules de réaction 40 ont été chargées dans les compartiments 94 du magasin d'alimentation 90 et que des modules de réaction 40 sont introduits dans la voie de déplacement 24 et déplacés pas à pas dans cette voie par la courroie crantée 56.

Lorsque ces modules de réaction arrivent au niveau des moyens 16 de prélèvement d'échantillons, une quantité déterminée d'un échantillon à analyser est prélevée dans un tube porté par le plateau 10 et déposée dans une cuvette de réaction d'un module 40, puis les modules sont avancés d'un pas, une quantité déterminée d'échantillon à analyser est à nouveau prélevée dans un

tube du plateau 10 et déposée dans la cuvette de réaction suivante, et ainsi de suite. Lorsque les cuvettes de réaction arrivent au niveau des moyens 18, ces derniers prélèvent une quantité déterminée d'un réactif approprié dans un flacon 76 du plateau 12 et la déposent dans une cuvette de réaction contenant un échantillon à analyser, l'ensemble des modules de réaction avance d'un pas, et ainsi de suite.

Les dosages sont les mêmes que ceux décrits de façon détaillée dans la Demande Internationale précitée et comprennent pour l'essentiel, en ce qui concerne les dosages du type monoréactif, le dépôt d'une quantité d'échantillon, puis d'une quantité de réactif dans une cuvette de réaction, une incubation jusqu'à ce que la cuvette de réaction atteigne les premiers moyens de lavage 32, des lavages successifs des billes magnétiques du réactif, celles-ci étant maintenues dans les cuvettes par attraction magnétique, puis le dépôt d'un substrat spécifique d'une enzyme dans la cuvette de réaction, le dépôt du substrat étant réalisé par la dernière aiguille des premiers moyens de lavage 32 (comme décrit dans la Demande Internationale précitée), une incubation enzymatique réalisée pendant le trajet de la cuvette de réaction jusqu'aux premiers moyens 30 de lecture du résultat, où une sédimentation des billes magnétiques est réalisée par attraction magnétique et un faisceau lumineux est dirigé à travers la cuvette de réaction vers un détecteur approprié pour détermination du résultat du dosage à partir de l'intensité lumineuse reçue par le détecteur.

Les dosages du type biréactif comprennent essentiellement un dépôt d'échantillon dans une cuvette de réaction par les moyens 16, un dépôt de réactif dans la cuvette par les moyens 18, une première incubation jusqu'à ce que la cuvette arrive aux premiers moyens de lavage 32, un lavage des particules magnétiques constituant le premier réactif, le dépôt dans la cuvette d'un

d uxième réactif prélevé par les moyens 20 dans un flacon du plateau 14, une seconde incubation jusqu'à ce que la cuvette de réaction atteigne les seconds moyens de lavage 32, le lavage des billes magnétiques constituant les réactifs et le dépôt d'un substrat spécifique d'une enzyme, puis une incubation enzymatique jusqu'à ce que la cuvette de réaction atteigne les seconds moyens 30 de lecture de résultat, où les billes magnétiques sont sédimentées par attraction magnétique et le résultat du dosage est détecté à partir de l'intensité lumineuse reçue par un détecteur après traversée de la cuvette de réaction.

A la sortie des seconds moyens de lecture 30, les cuvettes de réaction sont débarrassées de leur contenu par aspiration au moyen d'une aiguille 116 à mouvement vertical du même type que celle équipant les moyens de lavage 32, puis les modules de réaction 40 atteignent les moyens d'éjection 28 qui sont constitués simplement d'une glissière inclinée vers le bas et sous laquelle est disposé un récipient 118.

Comme cela a été décrit dans la Demande Internationale précitée, les aiguilles des moyens de prélèvement d'échantillons et de réactifs sont décontaminées par prélèvement et éjection d'un liquide de décontamination (par exemple du "Tween"). Pour cela, l'aiguille de prélèvement est descendue dans un pot de décontamination, aspire une certaine quantité de liquide de décontamination, en éjecte une partie et garde le reste qui va servir de complément volumique à la prochaine quantité prélevée, par exemple d'échantillon à analyser.

On peut donc combiner les fonctions de prélèvement et de décontamination pour réaliser une fonction de dilution automatique des échantillons à analyser, ce qui permet de tenir compte de variations de concentrations qui peuvent être importantes (en ce qui concerne les marqueurs tumoraux, par exemple, les échelles de

concentration peuvent varier de 1 à plusieurs centaines de mille).

Cette fonction de dilution automatique consiste à :

- 5 - prélever une quantité d'échantillon dans un tube du plateau 10,
- déposer dans une première cuvette de réaction la quantité prélevée d'échantillon et une quantité déterminée de liquide de décontamination,
- 10 - puis prélever dans cette cuvette une quantité du mélange échantillon-liquide de décontamination,
- déposer cette quantité prélevée dans la cuvette suivante avec une nouvelle quantité déterminée de liquide de décontamination lorsque les cuvettes ont été
- 15 avancées d'un pas,
- et décontaminer l'aiguille de prélèvement comme indiqué plus haut, le dosage étant ensuite effectué, non pas sur l'échantillon contenu dans la première cuvette, qui a servi uniquement à la dilution intermédiaire, mais sur l'échantillon dilué de la cuvette suivante.
- Pour simplifier la structure de l'appareil selon l'invention et diminuer son coût, les deux moyens 30 de lecture de résultat sont avantageusement reliés à la même source lumineuse.
- 25 Dans le même but, les deux moyens de lavage 32 peuvent être alignés transversalement sur la voie 24 de déplacement des modules de réaction, et comprendre un même support 120 verticalement déplaçable sur lequel sont
- 30 montées les deux têtes de lavage qui portent les groupes d'aiguilles d'aspiration et d'injection de liquide dans les cuvettes de réaction.
- Les têtes de lavage sont alimentées en liquide de lavage à partir d'un même bidon 122 logé en partie inférieure de l'appareil. Les moyens de décontamination des
- 35 aiguilles de prélèvement d'échantillon et de réactif sont

alimentés en liquide de décontamination à partir d'un même bidon 124 logé également en partie inférieure de l'appareil à côté du premier bidon cité 122.

Les liquides de lavage et de décontamination et les contenus des cuvettes de réaction à l'extrémité aval B de la voie de déplacement sont récupérés par aspiration et neutralisés au moyen du système représenté en figure-11:

Ce système comprend un réservoir fermé 126, qui peut être maintenu en dépression au moyen d'une pompe à vide 128. Les aiguilles d'aspiration, des moyens de lavage 32, les pots de décontamination 78 des moyens de prélèvement 16, 18 et 20 et l'aiguille 116 d'évacuation du contenu des cuvettes de réaction sont reliés à ce réservoir 126 par des électrovannes 130. Les commandes séquentielles de ces électrovannes permettent, par simple liaison d'une aiguille d'aspiration ou d'un pot 78 au réservoir 126, d'aspirer du liquide de lavage ou du liquide de décontamination utilisé ou le contenu d'une cuvette de réaction et de l'amener dans le réservoir 126.

Ce dernier est relié par une pompe 132 à un réservoir tampon 134 alimenté en liquide de neutralisation (par exemple de l'eau de Javel) à partir d'une pompe 136 et d'un réservoir 138.

La partie inférieure du réservoir 134 est reliée par une pompe 140 à des moyens d'évacuation du type évier ou égout.

Les réservoirs 126 et 134 sont de plus équipés de détecteurs de niveau haut et d'anti-débordement.

Le fonctionnement de ce système découle de l'évidence de ce qui précède.

dès que le liquide amené dans le réservoir 126 atteint un niveau déterminé, il est transféré dans le réservoir 134 et neutralisé par une quantité déterminée de liquide fournie par la pompe 136 à partir du réservoir 138.

Quand le réservoir tampon 134 conti nt une quantité déterminée de liquide neutralisé, la pompe 140 est mise en route et ce liquide est évacué à l'évier ou à l'égout.

5

Enfin, le fonctionnement de l'appareil selon l'invention est également amélioré par identification des tubes d'échantillons à analyser sur le plateau 10 par des codes à barres. Un lecteur de codes à barres disposé au voisinage immédiat de la périphérie du plateau 10, permet d'identifier sans risque d'erreur les échantillons qui sont prélevés dans les tubes et déposés dans les cuvettes de réaction. Des moyens identiques sont utilisables pour l'identification des flacons de réactifs portés par les plateaux 12 et 14.

Il est à noter que les moyens d'identification des tubes d'échantillons et des flacons de réactifs peuvent être réalisés sous forme de codes à barres ou de codes à points, ou encore de codes à barres et à points combinés.

Il est également possible de réaliser les moyens d'identification des tubes d'échantillons et des flacons de réactifs sous forme de codes à barres et à points combinés.

Il est également possible de réaliser les moyens d'identification des tubes d'échantillons et des flacons de réactifs sous forme de codes à barres et à points combinés.

Il est également possible de réaliser les moyens d'identification des tubes d'échantillons et des flacons de réactifs sous forme de codes à barres et à points combinés.

Il est également possible de réaliser les moyens d'identification des tubes d'échantillons et des flacons de réactifs sous forme de codes à barres et à points combinés.

Il est également possible de réaliser les moyens d'identification des tubes d'échantillons et des flacons de réactifs sous forme de codes à barres et à points combinés.

REVENDICATIONS

1. Appareil automatique de dosage immunologique, comprenant des cuvettes de réaction (42), des moyens (10) de support d'échantillons à analyser, des 5. moyens (12, 14) de support de réactifs, des moyens (16, 18, 20) pour prélever des quantités déterminées d'échantillons et de réactifs et les déposer dans des cuvettes de réaction (42), des moyens (30) de lecture des résultats de dosage et des moyens pour déplacer les cuvettes (42) pas à pas devant les moyens de prélèvement 10 (16, 18 et 20) et les moyens (30) de lecture de résultat, caractérisé en ce que les cuvettes de réaction (42) sont supportées et guidées par des éléments fixes (54) définissant une voie (24) de déplacement des cuvettes en 15 boucle ouverte, des moyens automatiques (26) d'alimentation en cuvettes et (28) d'éjection des cuvettes étant prévus respectivement à l'extrémité amont (A) et à l'extrémité aval (B) de ladite voie (24).

2. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que les cuvettes (42) sont entraînées en 20 translation et déplacées par glissement sur les éléments fixes (54) précités.

3. Appareil selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les éléments fixes de support et de 25 guidage des cuvettes sont des rails (54) entre lesquels les cuvettes s'étendent verticalement.

4. Appareil selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les moyens de déplacement des cuvettes comprennent une chaîne ou courroie 30 crantée (56) venant en prise avec les faces latérales des cuvettes.

5. Appareil selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la voie (24) de déplacement des cuvettes est en forme de U.

35 6. Appareil selon la revendication 5, caractérisé en ce que la chaîne ou courroie crantée (56) de dé-

placement des cuvettes est guidée sur le rail intérieur (54) de la voie en U de déplacement des cuvettes.

7. Appareils selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens de positionnement précis des cuvettes au niveau des moyens d'injection et d'aspiration dans les cuvettes, ces moyens de positionnement comprenant des butées mobiles (64, 68, 80, 84) coopérant avec les côtés supérieurs des cuvettes.

8. Appareil selon l'une des revendications 5 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend deux têtes de lavage (32), agencées respectivement sur l'une et sur l'autre des branches de la voie en U et portées par un même support (120) à déplacement vertical.

9. Appareil selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend deux systèmes (30) de lecture optique des résultats de dosage, agencés à distance l'un de l'autre sur la voie de déplacement des cuvettes et reliés à une même source lumineuse.

10. Appareil selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens (116) d'aspiration du contenu des cuvettes de réaction à l'extrémité aval (B) de la voie de déplacement des cuvettes.

11. Appareil selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les divers moyens d'aspiration des produits contenus dans les cuvettes de réaction sont reliés par des électrovannes (130) à un réservoir (126) en dépression.

12. Appareil selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les moyens (16) de prélèvement d'échantillons constituent, en combinaison avec des moyens de décontamination, des moyens de dilution automatique des échantillons prélevés.

13. Appareil selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il fonctionne avec des modules de réaction (40) dans lesquels des cuvettes de réaction (42) sont juxtaposées et solidaires les unes des autres, chaque module étant moulé d'une seule pièce en matière plastique transparente.

14. Appareil selon la revendication 13, caractérisé en ce que les modules de réaction (40) comprennent des rebords longitudinaux supérieurs (44) par lesquels ils reposent sur les rails (54) précités.

15. Appareil selon la revendication 14, caractérisé en ce que les rebords longitudinaux supérieurs précités (44) comportent, au niveau des cuvettes (42), des orifices destinés à recevoir des doigts de positionnement (68, 84) montés sur des éléments mobiles agencés au niveau des moyens d'injection ou de prélèvement.

16. Appareil selon la revendication 14 ou 15, caractérisé en ce que les rebords longitudinaux supérieurs (44) des modules de réaction comprennent des nervures verticales (48) formant moyens de prise ou d'engrènement avec les moyens précités (56) de déplacement des cuvettes.

17. Appareil selon l'une des revendications 13 à 16, caractérisé en ce que les modules de réaction (40) sont empilables verticalement et sont stockés par piles verticales dans des compartiments (94) d'un magasin d'alimentation (90).

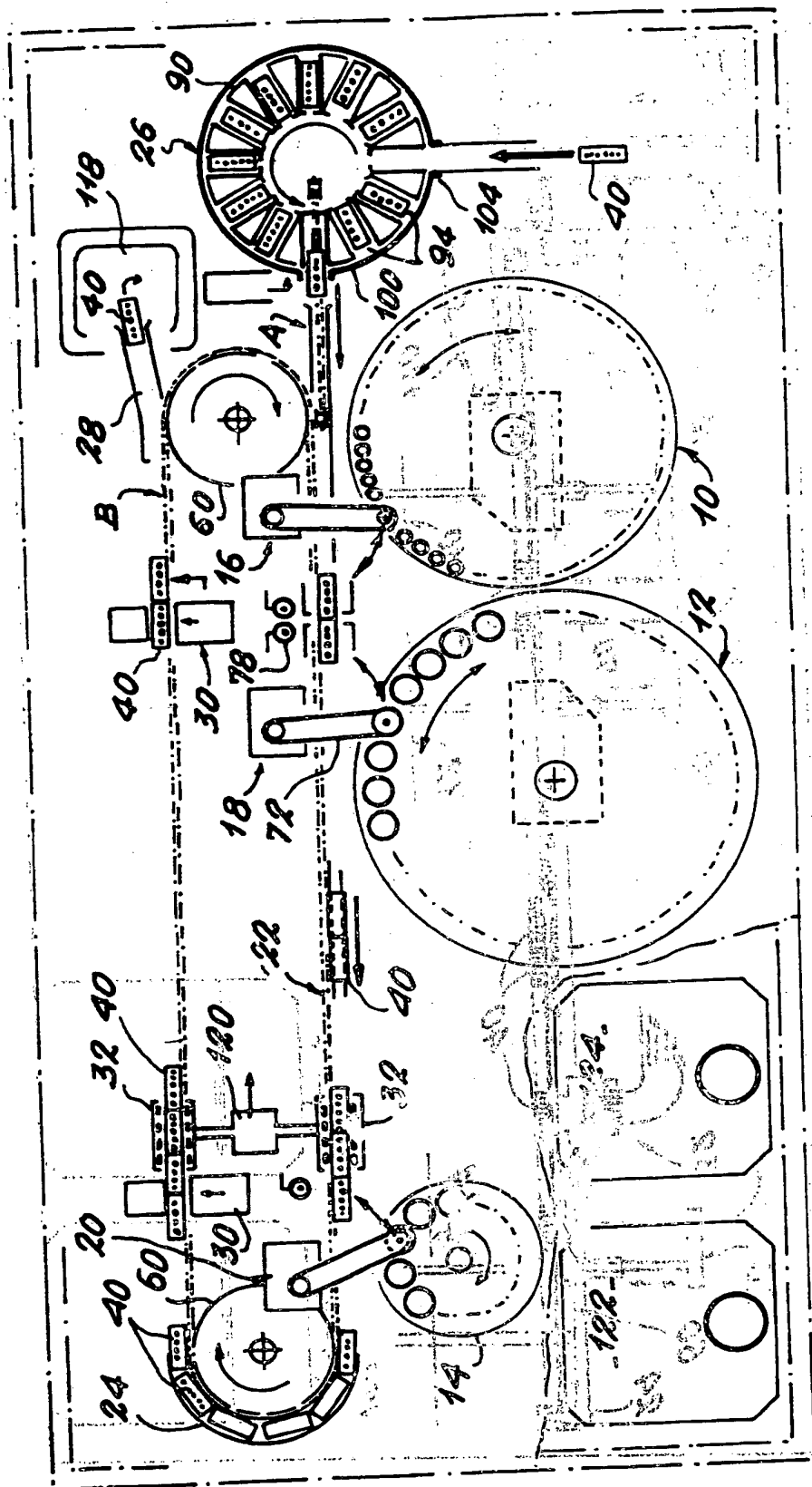


FIG. 1

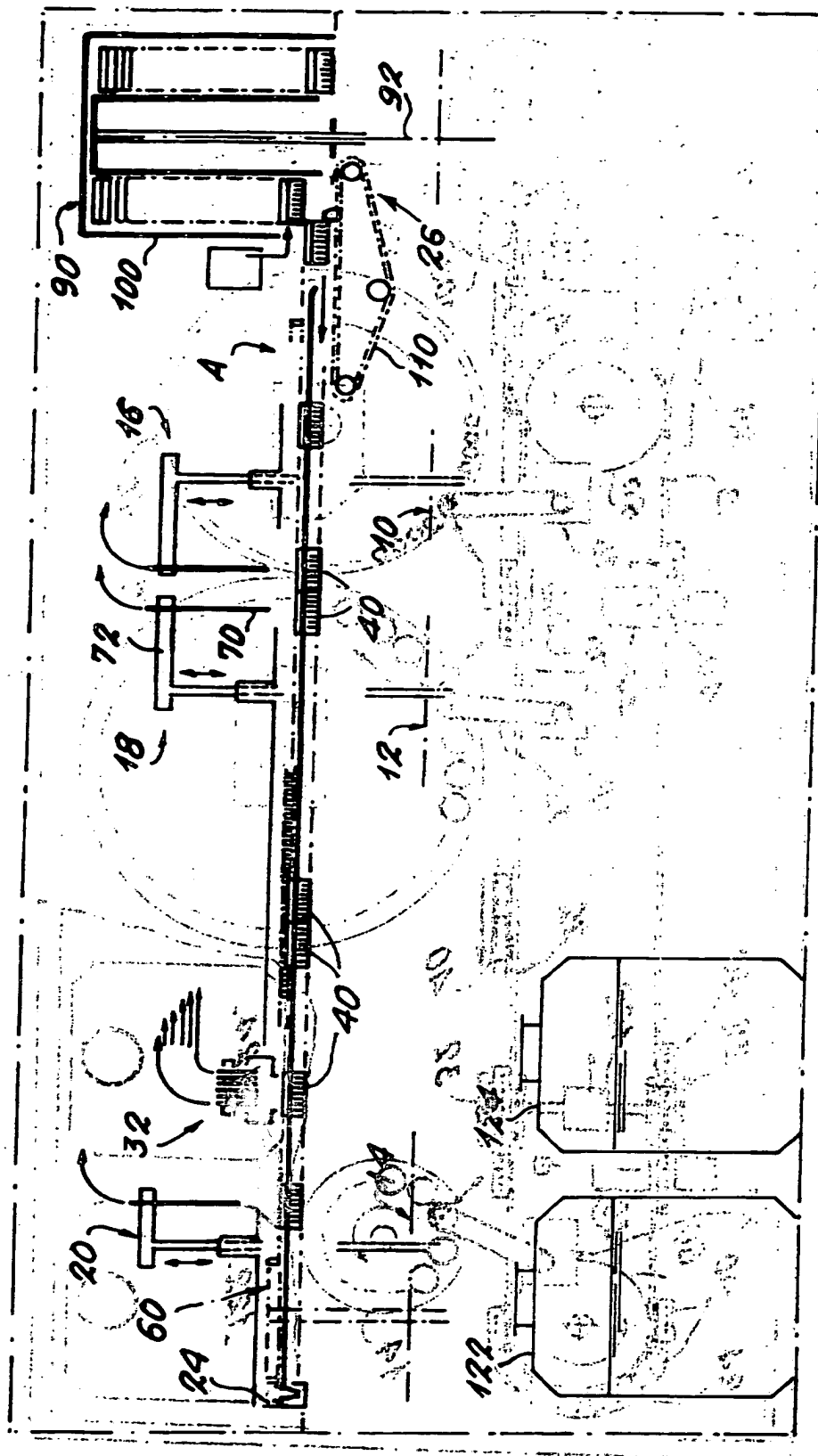


FIG. 2

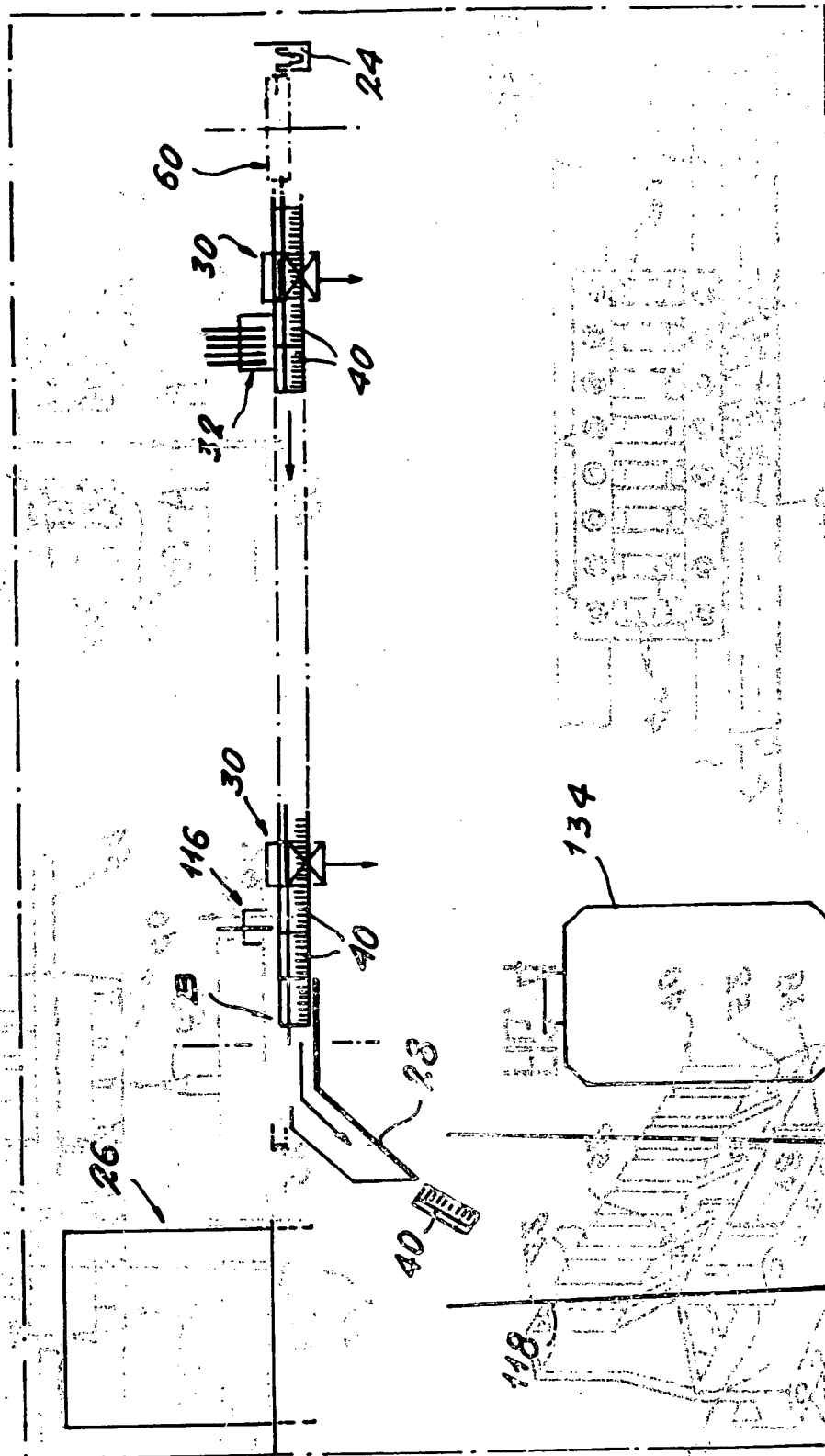


FIG. 3

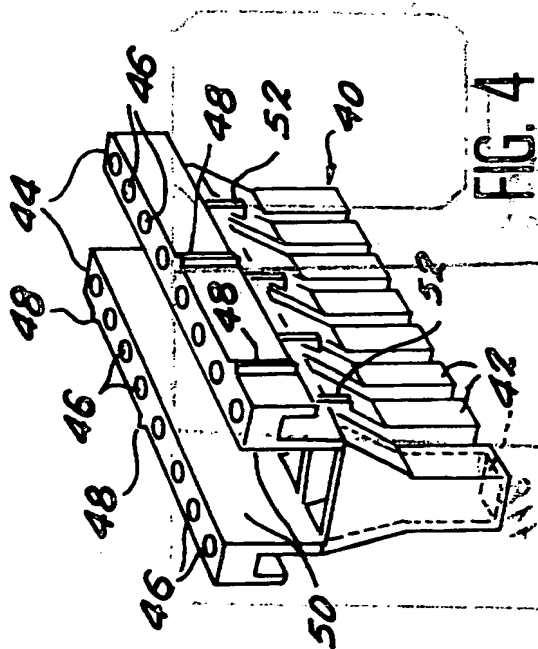


FIG. 4

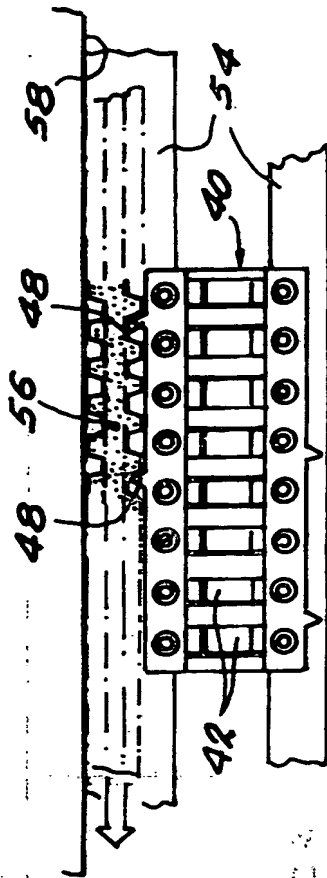


FIG. 5

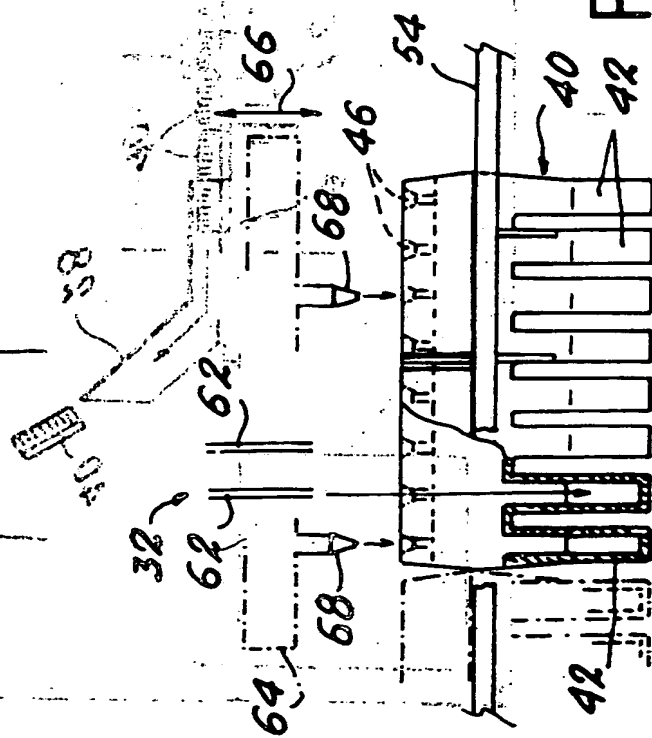


FIG. 6

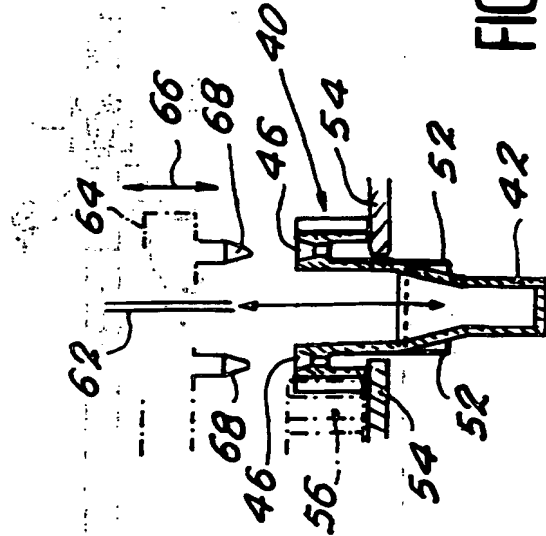


FIG. 7

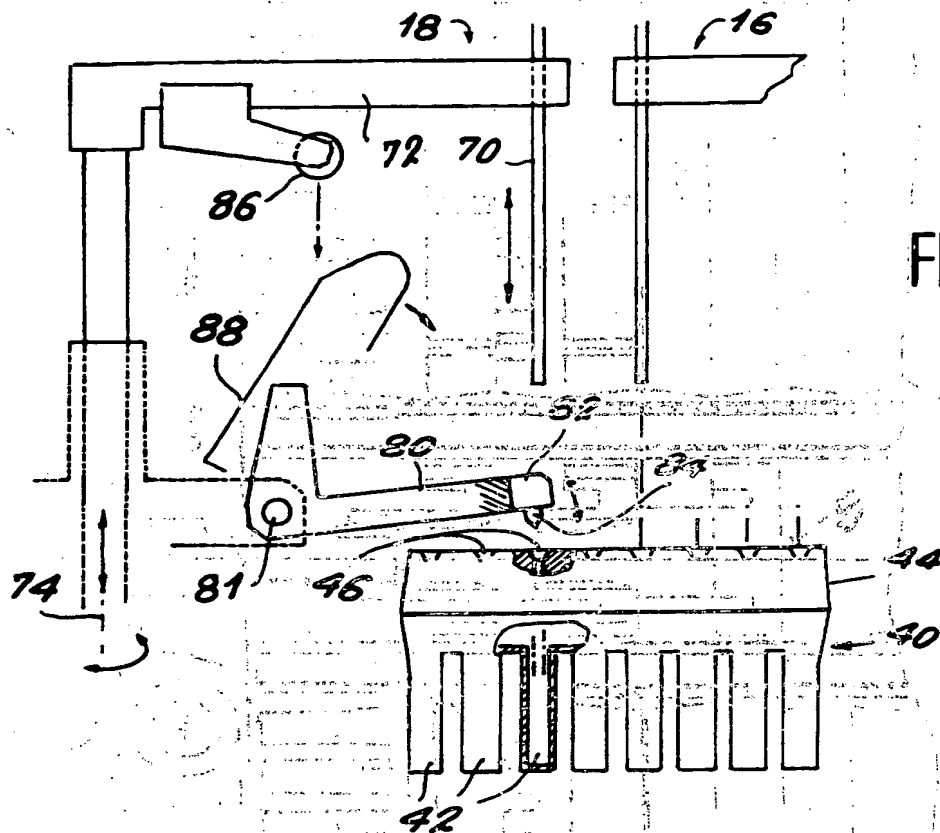


FIG. 8

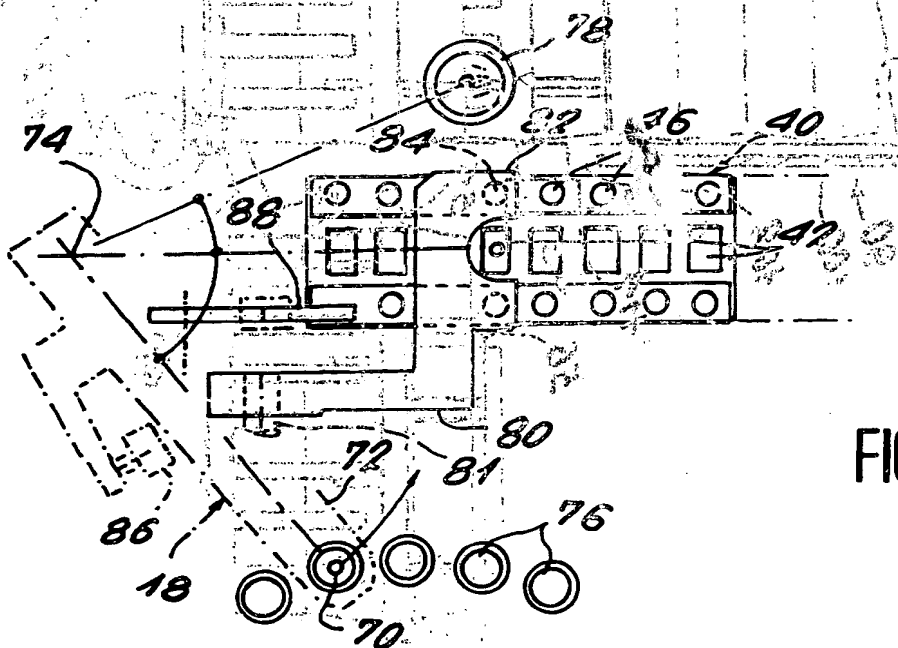
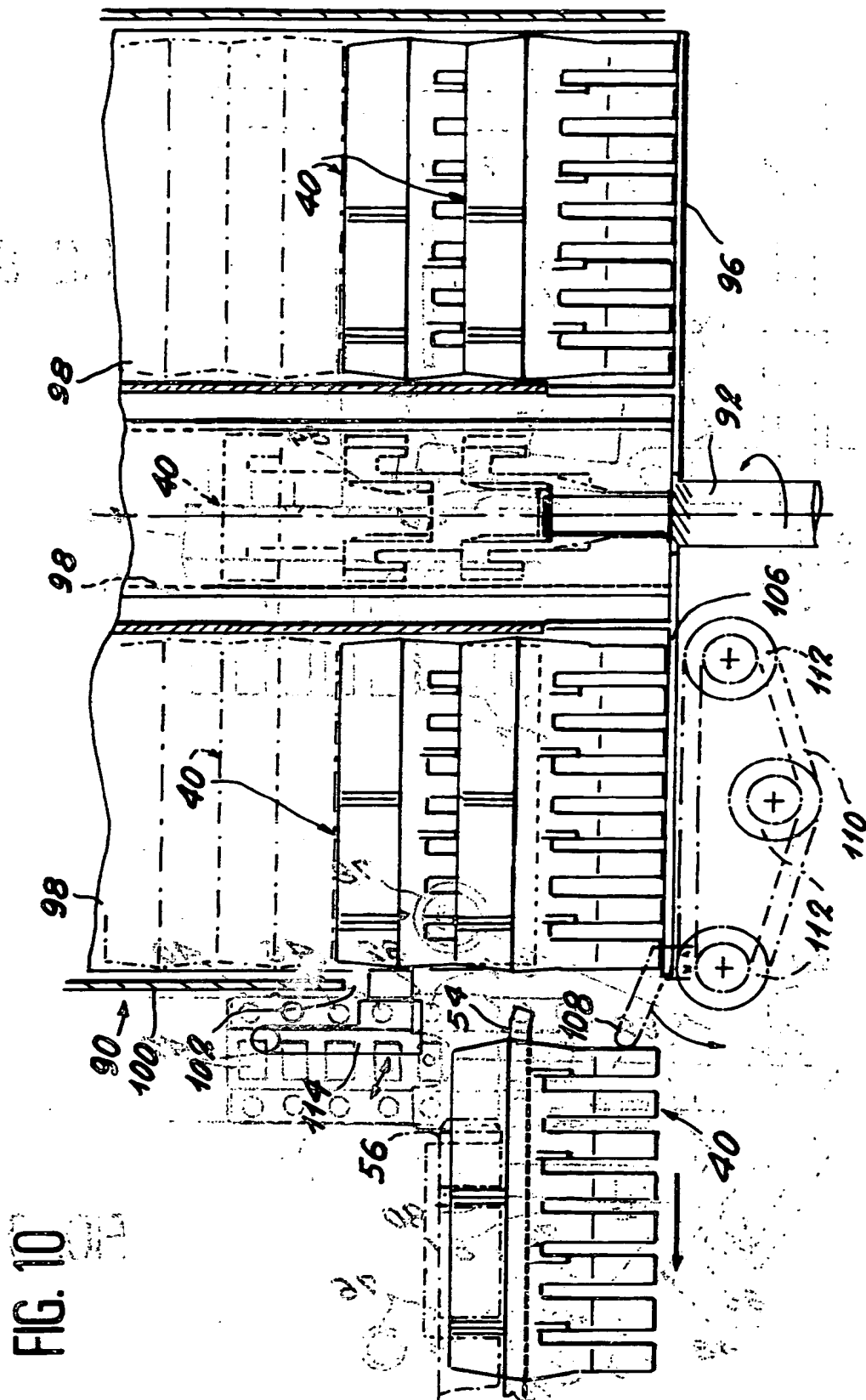


FIG. 9



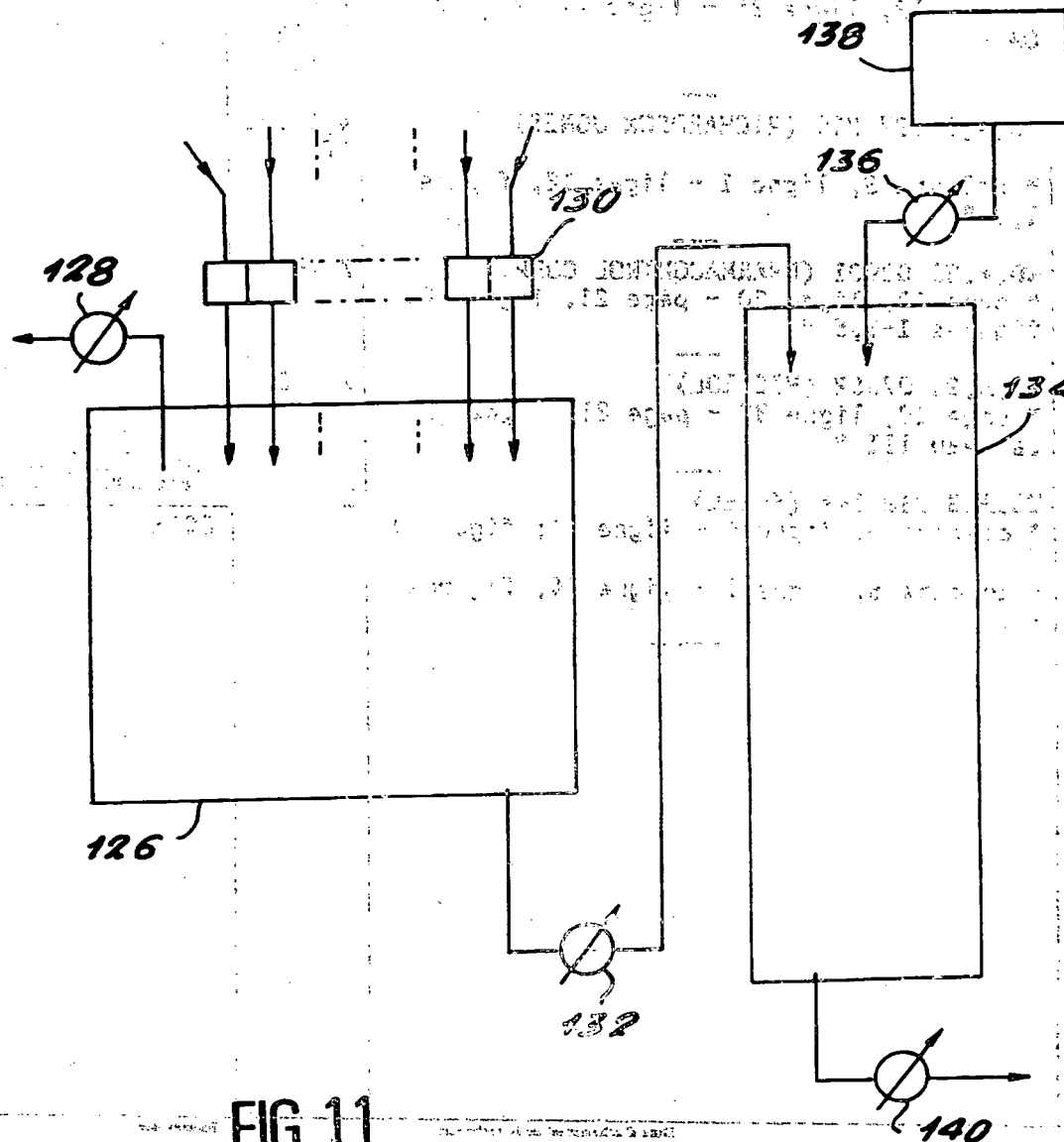


FIG. 11

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2726652

N° d'enregistrement
national

FA 506301
FR 9413297

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP,A,0 567 093 (TORAY) * page 9, ligne 2 - ligne 41; figures 3-5,13 *	1-3,5, 13,14
Y	* page 12, ligne 25 - ligne 41; figures 8A-C *	4,6,7, 10-12, 15-17
Y	US,A,3 897 216 (RICHARDSON JONES) * colonne 3, ligne 1 - ligne 12; figures 1,3 *	4,6,16, 17
Y	WO,A,83 03901 (PHARMACONTROL CORP.) * page 20, ligne 20 - page 21, ligne 32; figures 1-3,6 *	7,15
D,Y	WO,A,91 07662 (BIOTROL) * page 19, ligne 32 - page 21, ligne 15; tableau III *	10-12
A	US,A,3 712 144 (KUZEL) * colonne 3, ligne 6 - ligne 44; figure 1 * * colonne 5, ligne 1 - ligne 24; figures 1,5 *	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		G01N
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
18 Juillet 1995		Hocquet, A
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>I : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EP D 214 1503 03.92 (P4C13)

100